

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°

374

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean JOUANETAUD

Né le 13 Juin 1909, à Reims (Marne)

L'EXTRAIT HÉPATIQUE

**Médication adjuvante
pendant la cure de la Syphilis**

Président de Thèse : M. SOULA, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

ANNÉE 1941

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean JOUANETAUD

Né le 13 Juin 1909, à Reims (Marne)

L'EXTRAIT HÉPATIQUE
Médication adjuvante
pendant la cure de la Syphilis

Président de Thèse : M. SOULA, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAM.
Clinique médicale.....	FIESSINGER.
	LOEPER
Hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des ma-	FOBECOURT.
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	LAIGNEL LAVASTINE
litiques	
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.....	GREGOIRE
Clinique urologique	LENCRMANT.
	VELTER.
Clinique d'accouchements.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	LEVY-SOLAL.
pédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	FROISIER.
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance Médico-Sociale.....	CLOVIS VINCENT.
	N...

Professeurs sans chaire.....

HAZARD.
MULON.
OLIVIER.
SANNIÉ.
VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale.... BARIETY.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale.... BOULIN.
 Pathologie médicale.... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale.... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Anatomie pathologique DELARUE.
 Pathologie médicale DELAY.
 Physique DEGREZ H.
 Médecine légale DESOILLE.
 Obstétrique DIGONNET.
 Physique DOGNON.
 Pathologie chirurgicale FEVRE.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK-BRENTANO
 Parasitologie GALLIARD.
 Pathologie médicale.... GARCIN.
 Anatomie pathologique Mlle GAUTHIER-VILLARS
 Pathologie médicale.... DE GENNES.

Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale.... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie . HALPHEN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie médicale ... LENEGRE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie médicale MARCHAL.
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
 Pathologie médicale ... MOLLARET.
 Pathologie médicale MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale . PATEL.
 Pathologie chirurgicale . PETIT-DUTAILLIS.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale . SENEQUE.
 Pathologie chirurgicale . SICARD.
 Pathologie médicale ... SOULIE.
 Obstétrique SUREAU.
 Pathologie médicale ... TURPIN.
 Pathologie chirurgicale . WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.
BRULÉ.		BROcq.
CATHALA.		CADENAT.
HABROL.		FEY.
CHEVALIER.		GATELLIER.
DONZELOT.		de GAUDART
DUVOIR.		d'ALLAINES
GASTINEL.		LEVEUF.
LAROCHE G.		MOULONGUET
LIAN.		MOURE.
MOREAU.		QUENU.
SEZARY.		
		} Clinique chirurgicale

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
MEtzGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Padiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

*Faible témoignage de mon
immense reconnaissance et de
ma filiale affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULA

*Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

A MADAME LE DOCTEUR MARIE CLAVEL

Qui nous a aidé de ses précieux conseils pour la rédaction de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE LUNA

Qui nous a fourni de précieuses observations.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MEIS ET AMICIS

LA SYPHILIS AGIT SUR LE FOIE

Dans toute infection syphilitique, il existe, à la période secondaire, précédant la roséole ou l'accompagnant, une atteinte plus ou moins marquée de la cellule hépatique. Souvent inaperçue chez les sujets dont le foie fonctionne bien, elle se manifestera, chez les individus dont le foie est déficient, par un ictère tout à fait banal, précédé de quelques signes de fatigue et d'embarras gastrique. Cet ictère, rarement fébrile, tend vers la guérison spontanée en 15 jours environ.

Parfois, cette hépatite ictérigène, selon l'expression de Chauffard, Castaigne, Abrami et Brulé, revêt une forme plus sérieuse et annonce de loin l'hépatite tertiaire (Sézary).

Ces phénomènes sont classiques et l'on sait avec quelle attention il faut, dès le début d'un traitement, surveiller systématiquement le foie sain d'un malade et guetter les réactions qui sont « les premiers cris de défense d'un foie lésé ». (Gougerot).

Cette conduite doit devenir plus prudente encore si le foie du sujet est malade ou simplement fragile.

Enfin, dans tous les cas où la syphilis est ancienne, où le sujet est obèse, âgé, éthylique, chez la femme enceinte, il faut soupçonner et dépister l'*hépatite latente*.

Aussi, l'hépatothérapie préventive est-elle devenue un accompagnement bienfaisant de la cure anti-syphilitique.

INTOLERANCES DES SUJETS AUX MEDICATIONS ANTISYPHILITIQUES

La plupart des antisypilitiques sont toxiques pour le foie et leur administration peut provoquer des intolérances.

La fréquence des accidents hépatiques au cours des syphilis traitées s'est singulièrement accrue depuis l'emploi des arséno-benzènes.

M. J. WILE et W. M. SAMS (The Amer. Journ. of the Medical Sciences, T. 187, N° 3, Mars 1934) dans des statistiques impressionnantes portant sur 10.021 cas de syphilis non traitées ont noté 91 cas de syphilis hépatique (0,9 %) et parmi eux, 16 malades seulement, soit 0,16 %, ont présenté de l'ictère. Par contre, sur 4.126 malades soumis à l'arsénobenzol, 56 (1,37 %) ont eu de l'ictère.

Toutes les statistiques concordent dans le même sens.

La cellule hépatique se trouve prise entre « deux feux » ; elle lutte à la fois avec le processus toxique médicamenteux et le processus infectieux tréponémique (P. Blum, Sciences et Thérap., janvier 1933, N° 13).

L'apparition des phénomènes hépatiques sera favorisée par certaines conditions : déficience antérieure du foie ; accumulation du médicament, le foie immobilisant les molécules thérapeutiques, les combinant à des lipo-protéines et les éliminant par la bile ; sensibilité spéciale du foie à une médication ; hépatotropisme de certains tréponèmes très virulents.

Chaque médication exprime son action nocive d'une façon qui lui est propre :

a) *Arsénobenzol* : Souvent brutal, il détermine des phénomènes congestifs, accélère la lyse spirochétienne. Les troubles toxiques seront d'autant plus marqués qu'il y aura une défectuosité du filtre rénal (Morel, Mouriquand, Policard).

b) *Mercure* : Le Mercure, « cette digitale du foie » selon le mot de Hanot, peut quand même, provoquer la dégénérescence granuleuse des cellules du centre du lobule puis de la zone périportale (Fiessinger).

c) *Bismuth* : Le Bismuth, le moins toxique de tous (Dalché, Rathery, Levaditi), semble ictérigène (Filliol) et peut diminuer la coagulation sanguine (Mieniki).

Devant des faits cliniques semblables, les théories s'opposent. Les ictères arséno-benzoliques sont interprétés différemment selon les auteurs. Milian les considère comme des hépato-récidives spécifiques. Sicard les classe comme des ictères purement toxiques ; Ravaut, Filliol se sont ralliés à la « théorie du conflit thérapeutique », admettant une action conjuguée de la syphilis et de la médication spécifique.

RESISTANCE ET RECIDIVES

A côté des intolérances qu'elle peut provoquer, la thérapeutique arséno-benzolique se heurte à des syphilis qui résistent, à des syphilis qui récidivent.

Après l'enthousiasme qui accueillit, dans le monde médical, la découverte du « 606 », il fallut reconnaître que, dans certains cas, cette médication héroïque échouait. Peu à peu, les observations se multipliaient en France et à l'étranger.

Aujourd'hui, la question des syphilis résistantes et récidivantes est bien étudiée et présente un intérêt pratique qu'on ne saurait négliger.

Dans un important mémoire, Max Vauthey a résumé l'état de nos connaissances actuelles sur le sujet (*Annales des Maladies Vénériennes*, Avril 1936).

« On dit qu'il y a syphilis résistante lorsque les manifestations cliniques ou sérologiques de l'infection syphilitique ne cèdent pas dans un délai normal et avec des doses normales, conformément aux données de l'expérience courante ».

« On dit qu'il y a syphilis récidivante lorsque les manifestations cliniques ou sérologiques de l'infection

syphilitique, une fois blanchies, réapparaissent et évoluent dès que l'organisme n'est plus sous l'action du médicament ou même après la reprise d'un traitement ».

Dès 1907, Gaucher et Louste, Levy-Bing, relataient des résistances au traitement par l'Atoxyl. Ravaut Aubry (1912), (1914), Bralez (1915) publiaient des cas de récédives.

Dans les cas de résistance et de récédive on a incriminé d'abord le médicament : Il était naturel de rechercher si l'échec du traitement ne tenait pas à la marque employée, à une série mauvaise. Cette hypothèse a été démentie par les faits, les ampoules d'une même série guérissant des malades alors qu'elles avaient échoué dans d'autres cas.

Les auteurs allemands ont constaté, par ailleurs, que les nouveaux médicaments, en perdant la toxicité des anciens, gardaient la même action qu'eux. Enfin, le fait de donner des doses insuffisantes pouvait créer une fausse résistance, purement momentanée.

On a accusé ensuite l'agent pathogène :

Ehrlich et Hata ont pensé que certains tréponèmes pouvaient posséder des propriétés biologiques particulières leur donnant une capacité de défense contre les agents curatifs.

Ils ont créé des races de tréponèmes arséno-résistants. Hoffmann et Armuzzi, Nothas ont, par leurs expériences, infirmé cette théorie.

Au point de vue clinique, la preuve n'a pu être donnée qu'il existe des races de tréponèmes capables

de créer une résistance à l'arsenic, au bismuth ou au mercure.

C'est le terrain récepteur qui joue le premier rôle :

Levaditi a montré que, dans l'organisme récepteur, il se forme des combinaisons des médicaments arsénicaux et bismuthiques avec les albumines. Ces toxalbumines agissent ensuite sur les effets stérilisants naturels des cellules et des anticorps. Que, pour une raison quelconque, la toxalbumine ne se forme pas, il se créera une résistance qui existera d'emblée ou se développera progressivement.

En second lieu, l'organisme peut être intolérant à tels composés chimiques et assurer ainsi incomplètement, « la vitalisation de l'agent thérapeutique » (Jessner).

Comment se fait, dans les cas de récurrence ou de résistance, cette absence de vitalisation des médicaments ?

« De tous les organes et de tous les systèmes, c'est la glande hépatique qui semble jouer le premier rôle » (Max Vauthey).

La glande hépatique doit, presque toujours être tenue pour responsable des phénomènes d'intolérance et de récurrence.

Levaditi a montré expérimentalement que, dans une solution arséno-benzolique, les tréponèmes conservent leur extrême mobilité et leur intégrité, mais qu'ils les perdent aussitôt que l'on ajoute quelques gouttes d'une solution d'extrait hépatique.

Par quel mécanisme le foie joue-t-il un rôle aussi capital ?

A côté de la cellule épithéliale, remplissant ses fonctions complexes dans le métabolisme des médicaments chimiques, il y a la cellule hépatique endothéliale ou cellule de Küpffer.

Cette cellule et son réseau fibrillaire constituent le système réticulo-endothélial dont l'intervention est nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique complet.

C'est lui qui vitalise et active les arséno-benzènes. (Kritschewsky et Meersohn, Jungeblut, Brunelli, Massa).

C'est sa défaillance qui les rend inactifs.

La thérapeutique à opposer à ces accidents reste la même, quelle que soit la médication antisiphilitique employée.

Associé à la cure arsénicale ou bismuthique, l'extrait hépatique écarte les accidents de choc ou d'hémorragies ou d'intoxication (P. Blum, Sciences et Thérapeutique, 1933).

La fréquence des accidents oblige le médecin praticien à une surveillance attentive du foie pour prévenir et guérir les troubles.

Quel sera le traitement de choix ? Depuis qu'en 1896, l'opothérapie hépatique a été introduite par le professeur Gilbert dans la thérapeutique, tous les auteurs s'y sont ralliés.

Villaret et Blum (Monde Médical, 15 sept. 1925), J. Bezançon (La Médecine, 1925, p. 106), ont affirmé l'action des extraits hépatiques. Marcel Pinard et Corbillon, ont confirmé cette opinion.

THERAPEUTIQUE DES ACCIDENTS DECLANCHES PAR LA CURE ANTI-SYPHILITIQUE

La preuve était faite « in vitro » qu'il fallait un facteur hépatique pour sensibiliser le tréponème au médicament. Le clinique et la thérapeutique ont apporté les mêmes preuves « in vivo ».

Très souvent, les syphilis résistantes et récidivantes surviennent sur un terrain hépatique intolérant. Lavaux, Grevay, Miller, Bacquelin, en ont rapporté des observations nombreuses.

L'opothérapie hépatique empêche l'apparition des phénomènes de résistance et de récurrence. Elle les améliore et les guérit lorsqu'ils existent. (Max Vauthey, *Ann. des mal. vénér.*, Avril 1936).

La thérapeutique par voie buccale ou sous-cutanée selon les cas, au moyen d'un extrait hépatique vient à bout des résistances et des récurrences.

Les travaux du professeur Villaret ont mis au point une technique qui permet non seulement de guérir les accidents d'arséno-résistance et d'arséno-récurrence, mais de prévenir leur apparition.

Ces résultats préventifs et curatifs seront obtenus

par une injection intra-musculaire d'extrait de foie injectable, faite après chaque piqûre arsenicale.

La conclusion thérapeutique à quoi aboutissent tous les travaux, se résume en une formule : « l'opothérapie hépatique ».

Tout syphilitique possédant un foie sain risque de le voir lésé par l'infection, irrité par la médication qu'on doit lui opposer.

Tout syphilitique possédant une fragilité hépatique héréditaire ou acquise, risque plus encore d'avoir de graves lésions du foie, de ne pas tolérer la cure anti-syphilitique, de lui résister ou de présenter des récives.

Par conséquent, dans tous les cas de syphilis, durant tout le traitement, avec une intensité qui dépendra du malade soigné, de ses symptômes et de ses réactions, il conviendra d'associer, au médicament spécifique, de l'extrait de foie huvable ou injectable dont l'expérimentation clinique a prouvé les bienfaisants effets.

Comment employer les extraits hépatiques dans la syphilis ?

L'extrait hépatique peut être employé comme préventifs des troubles causés par la thérapeutique anti-syphilitique ou comme curatif de ces troubles.

L'extrait hépatique peut être administré par la voie orale ou par la voie parentérale.

Certains ont voulu réunir dans une seule ampoule la médication anti-syphilitique et l'extrait hépatique.

Bien que cette formule soit séduisante a priori, il

y a au contraire intérêt à employer le bismuth seul et l'extrait hépatique seul. Plusieurs raisons dictent tout ce choix au praticien :

Il existe, en effet, une différence dans la rapidité d'absorption entre le bismuth et l'extrait hépatique.

Le bismuth s'absorbe lentement, alors que l'absorption de l'extrait de foie est rapide.

En outre, il vaut mieux conserver la liberté de varier à volonté le traitement spécifique et de prescrire, suivant les besoins, des cures successives ou alternées d'extrait de foie buvable ou injectable.

Posologie.

Dans les cas ordinaires, il suffira d'associer, dès le début, au traitement spécifique, l'administration de deux ampoules de 3 cc. d'extrait de foie buvable par jour, une avant chaque repas.

Dans les cas graves, le traitement d'attaque sera institué avec l'injectable, en ampoules de 2cc. à raison de deux piqûres intra-musculaires par jour, chacune correspondant au contenu d'une ampoule.

Le médecin guidera lui-même, d'après les symptômes observés, la durée de la cure, les doses décroissantes employées et instituera, une fois les troubles disparus, la cure d'entretien avec l'extrait de foie buvable.

OBSERVATIONS

Au cours de notre expérimentation, nous avons essayé comparativement l'action des extraits injectables et celle des extraits buvables.

Les extraits injectables offrent l'avantage d'une action plus rapide et assurent au médecin, lorsqu'il soupçonne la docilité du malade, que la médication a bien été exécutée.

Ils offrent, par contre, l'inconvénient de forcer le malade d'hôpital à revenir tous les deux ou trois jours pour une piqûre supplémentaire.

Le traitement à l'extrait buvable pratiqué à domicile aussi longtemps qu'il est nécessaire ; on obtient facilement, en l'employant, que le malade qui va être soumis à un traitement choquant procède à une cure préventive.

Nous avons donc utilisé, soit un extrait actif par voie parentérale dont une injection de 2 cc. tous les deux jours provenait de 10 g. de foie total ; soit un extrait actif par voie orale dont une ampoule administrée quotidiennement correspondait pour 12 cc. à 100 g. de foie total.

Dans certains cas nous avons utilisé les deux voies, le malade prenant l'extrait par voie buccale pendant les périodes intercalaires entre deux injections du traitement antisyphilitique. Le jour où le malade recevait de l'As ou du Bi, nous lui faisions une injection d'extrait hépatique intra-musculaire.

OBSERVATION I

Homme de 35 ans, dont la syphilis remontait à un an et avait été insuffisamment traitée (comprimés d'arsénobenzol par la bouche, pris irrégulièrement).

Le malade, après un examen soigneux ne décelant aucune tare viscérale, soumis au Novarsénobenzol I. V. (0,15 à 0,90) présente à la deuxième injection un gros malaise : vertiges, frissons, nausées, tendance syncopale.

Le malade, pusillanime, refusant la piqûre d'extrait hépatique, on lui fait prendre celui-ci par voie orale (une ampoule quotidienne).

Le malade reçoit la troisième piqûre sans aucun choc. La médication se poursuit sans accident jusqu'à 0,90.

OBSERVATION II

Malade de 26 ans, dont la syphilis remonte à trois ans. Le malade est très asthénique. L'examen viscéral est négatif, l'examen du sang indique un état d'anémie : 3.700.000 globules rouges.

Un traitement par l'extrait hépatique buvable (une ampoule quotidienne) est commencé la semaine précédant la première injection I. V. La malade dit avoir présenté de fréquents malaises au cours de traitements antérieurs). La médication est parfaitement tolérée et le nombre des G. R. passe de 3.700.000 à 4.220.000.

OBSERVATION III

Homme de 33 ans, ayant présenté des troubles au cours de deux traitements antérieurs par le Novarsénobenzol ; violentes céphalées, diarrhées.

L'examen du malade et ses antécédents permettent de conclure à un état d'insuffisance hépatique antérieur à la syphilis. Le malade a présenté trois ictères dans son enfance ; il souffre de troubles gastro-intestinaux fréquents, les conjonctives sont subictériques.

On pratique un traitement mixte au Novarsénobenzol et au Bi.

Le malade reçoit en même temps, un jour sur deux, une piqûre d'extrait hépatique (2 cc). A la cinquième, le malade demande un traitement buvable. On lui donne une ampoule buvable de 12 cc. par jour.

Au cours même du traitement, l'état général s'améliore. Le malade ne présente aucun trouble imputable à l'état déficient de son foie.

OBSERVATION IV

Femme de 29 ans. La syphilis doit remonter à six années.

La malade qui n'a jamais été correctement traitée, a interrompu deux cures novarsénobenzoliques, parce qu'elle présentait, dit-elle, des troubles graves : érythème avec bulles et desquamation, diarrhée profuse, vertiges, (on a remplacé par des séries de Biiodure).

Deux tentatives pour appliquer un traitement bismuthique ont également échoué : la malade a présenté des poussées fébriles, accompagnées de gastro-entérite aiguë avec selles sanglantes.

L'état général est précaire : amaigrissement, subictère et anémie : 3.200.000 G. R.

La malade reçoit à titre préventif, 12 cc. d'extrait hépatique buvable par jour.

Au bout de 15 jours, l'amaigrissement étant arrêté, le tube digestif fonctionnant normalement, la malade reçoit un traitement mixte : Novarsénobenzol I. V. et Bi liposoluble.

On n'interrompt pas l'usage de l'extrait hépatique tant que se poursuit la cure anti Σ .

Au bout de deux semaines de traitement toléré sans troubles, on pratique une numération globulaire. On constate une augmentation de 300.000 G. R. A la fin de la cure une augmentation totale de 600.000.

Après un repos d'une semaine, la malade reçoit un traitement de 21 jours à l'extrait hépatique buvable seul.

OBSERVATION V

Mme L..., 56 ans. La Σ remonte à 30 ans et n'a été diagnostiquée que depuis trois ans (troubles nerveux et gastriques).

La réaction B. W. fortement positive, n'ayant pas été atténuée par plusieurs cures bismuthiques, on tente une cure de Sulfarsénol.

A la troisième piqûre, la malade accuse une sensation de malaise, avec violentes nausées, trois heures après l'injection. Des coliques surviennent cinq heures après avec phénomènes d'angoisse.

Le malaise dure 24 heures. Ces accidents se renouvellent à la suite de chaque piqûre, de telle sorte que la malade doit interrompre le traitement à 0,48.

Une seconde série, après deux mois de repos, est aussi mal tolérée et arrêtée à cette dose.

La malade procède alors à une cure d'extrait hépatique buvable (21 jours) à la dose d'une ampoule par jour.

Après 15 jours sans médication, elle reprend l'extrait hépatique et on procède à une nouvelle cure de Sulfarsénol.

A la cinquième piqûre seulement, la malade accuse une céphalée légère, mais qui cède à l'aspirine. A la sixième, elle présente quelques nausées, mais celles-ci disparaissent avec l'ingestion d'un repas.

A la suite de la neuvième piqûre (0,54 Sulfarsénol) elle note quelques selles diarrhéiques ; de même à la dixième (0,60 Sulfarsénol) mais aucun de ces phénomènes ne contraint à interrompre le traitement.

OBSERVATION VI

Mlle L..., fille de cette malade, âgée de 31 ans, présentant également une réaction B. W. positive et une intolérance au Sulfarsénol analogue à celle de Mme L..., a été soumise au traitement par l'extrait hépatique buvable.

La malade supporte un traitement complet au Sulfarsénol, de 0,02 à 0,70, avec simplement une légère réaction entéritique à la neuvième et la onzième piqûre.

Jusqu'à ce traitement, la dose de 0,48 de Sulfarsénol n'avait jamais pu être dépassée.

OBSERVATION VII

M. Nic..., 24 ans. Le malade a été hospitalisé pour syphilis remontant à huit mois.

La réaction B. W. est +++.

Le malade, traité au Novarsénobenzol, a présenté un violent érythème au huitième jour (pas d'anémie : 4.800.000 G. R.).

Il reçoit alors une ampoule d'extrait hépatique buvable par jour. L'éruption disparaît au troisième jour après le début de ce traitement.

Le traitement au Novarsénobenzol est repris : 0,15. A la suite de cette piqûre, l'érythème réapparaît, mais extrêmement fugace.

On continue l'extrait hépatique : 2 ampoules buvables par jour.

Le traitement est parfaitement toléré.

OBSERVATION VIII

M. H..., 30 ans. Malade soigné à l'Hôpital Broca pour syphilis.

A la suite d'un traitement arsénobenzolique, le malade, qui fait une crise d'intolérance, présente un syndrome anémique, avec 3.500.000 G. R. et des signes d'insuffisance hépatique : urines diminuées (800-900), colorées, selles mastie, avec constipation, troubles digestifs, pesanteur gastrique, inappétence, goût amer. Ces symptômes coïncident avec du subictère conjonctival.

Le malade reçoit une ampoule d'extrait hépatique buvable par jour.

Au bout de 21 jours, on constate une amélioration notable des phénomènes digestifs : disparition de la constipation, selles normalement colorées.

La diurèse s'est modifiée, sans débâcle : 1200-1500, sans urobiline ni pigments dans les urines.

Le nombre des G. R. a augmenté de 300.000.

Le subictère a complètement disparu.

OBSERVATION IX

Mme R. A..., 24 ans.

Enceinte de 5 mois 1/2, elle subit un traitement au Bivatol pour syphilis acquise de son mari.

Très fatiguée, asthénique, elle présente des signes caractéristiques d'anémie intense : pâleur marquée, conjonctives blanches, mains très froides, frilosité intense.

Des vomissements répétés provoqués par le traitement, l'empêchent de s'alimenter régulièrement.

Le 30 mars, la numération indique : 3.800.000 G. R. et 12.500 G. blancs.

La malade est mise au traitement par l'extrait hépatique buvable (2 ampoules par jour). Elle se trouve rapidement améliorée quant aux troubles digestifs. L'asthénie diminue malgré la continuation du traitement bismuthique.

Le 25 avril, une numération fournit une formule sanguine à peu près semblable : 3.900.000 G. R. et 11.200 G. B.

Cependant la malade se sent mieux et supporte sans fatigue sa grossesse et le traitement complet au Bivatol.

CONCLUSIONS

Dans le bref travail qui précède, nous avons étudié l'action d'une préparation d'extrait désalbuminé et délipoidé de foie, à titre d'adjuvant dans la cure anti-syphilitique, et de traitement prophylactique et curatif des troubles d'origine hépatique par cette cure.

Nous avons employé cette préparation aux doses suivantes :

2 cc. injectable, tous les 2 jours (correspondant à 10 g. de foie total), ou :

12 cc. buvable, tous les jours (correspondant à 100 g. de foie total).

Cette posologie nous a paru la meilleure pour obtenir, sans troubles, une action efficace dans tous les cas susceptibles d'être améliorés par l'extrait hépatique.

Nous avons constaté :

1°) Que les accidents d'intolérance dus aux médications spécifiques, rétrocédaient et disparaissaient.

2°) Que l'extrait hépatique forme une synergie mé-

dicamenteuse avec le traitement spécifique en protégeant le foie des atteintes de ce dernier.

3°) Que l'extrait injectable est plus actif et mieux toléré que l'extrait buvable, celui-ci étant par contre plus commode à administrer.

4°) Qu'il est préférable d'administrer séparément extrait hépatique et médication spécifique afin de pouvoir donner une plus grande souplesse à leur association.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
SOULA.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris*

CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

1° En France.

- E. AZÉRAD. — L'opothérapie hépatique. (*Annales de Thérapie Biologique*, n° 4, janvier 1934, p. 300).
- R. BACQUELIN. — Etude critique des arséno-résistances et des arséno-récidives cliniques (Thèse Paris, 1931).
- BALME DU GARAY. — L'insuffisance hépatique, l'asthme, l'urticaire et l'eczéma (Thèse Paris, 1936).
- P. BLUM. — Le foie et le traitement de la syphilis. (*Sciences et Thérapeutique*, n° 13, 1^{er} janvier 1933).
- P. BLUM et A. PATTE. — L'opothérapie hépatique dans le traitement de la syphilis. Traitement par l'association foie-bismuth. (*Bull. Soc. de Thér.*, n° 10, p. 249, 1937).
- V. DE CESPÈDES et SERRANO. — L'urobilinurie et les réactions hépatiques à l'occasion de la chimiothérapie antisiphilitique. (*Marseille Médical*, 25 juillet, 5, 15 et 25 août 1936).
- CUILLERET. — Allergie et accidents de la chimiothérapie. (Thèse Lyon, 1931).
- A. GALLIOT. — Le foie et les traitements antisiphilitiques. (*Ann. Mal. Vénér.*, mai 1937, n° 5, p. 329).

GATÉ, THIERS et CUILLERET. — Rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères parathérapeutiques. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1932).

G. GÉRAY. — Syphilis arséno-résistantes et arséno-récidivantes. (Thèse Paris, 1924).

GILBERT et CARNOT. — Opothérapie hépatique (1896).

JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS. — L'arséno-résistance. (*Numéro spécial*, août 1931).

R. LAVAUX. — Contribution à l'étude des arséno-mercuro-résistances. (Thèse Paris, 1921).

J. DE LUNA. — Extraits hépatiques, arsenic et bismuth. (*Bruxelles Méd.*, n° 36, 5 juillet 1936, p. 1363).

A. PATTE. — Association hépato-bismuthique et asthénie bismuthique. (*Ann. des Mal. Vénér.*, n° 9, septembre 1937).

P. RAVAUT. — A propos de la pathogénie et du traitement des ictères para-arsénicaux. (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, n° 8, novembre 1928, p. 818-828).

RAVAUT et CAIN. — Accidents et contre-indications du 606. (*Journ. Méd. Français*, 1911, p. 438).

MAX VAUTHEY. — Le système réticulo-endothélial hépatique. (*Nutrition*, t. III, n° 2, 1933).

— Le rôle du foie dans les syphilis résistantes et récidivantes. (*Ann. Mal. Vén.*, avril 1936).

— Quelques considérations sur l'étiologie et la pathogénie des accidents sanguins des arsénobenzènes. Importance de l'atteinte hépatique. (*Monde Médical*, 1929, n° 753).

- Insuffisance hépatique latente des syphilitiques et arsénothérapie. (*Progrès Méd.*, 10 août 1935).
- Les ictères consécutifs aux médications mercurielles. (*Arch. Mal. app. dig. et Nutrition*, juin 1936).
- M. VILLARET. — L'opothérapie hépatique. (*Rev. méd. chir. des mal. du foie, du poumon*, t. VIII, mai-juin 1933).
- M. VILLARET et J. BEZANÇON. — (*La Médecine*, 1925, p. 806). (*Traité de Médecine*, t. XVI, 1928).
- M. VILLARET, J. BEZANÇON et H. DESOILLE. — Remarques cliniques sur l'opothérapie hépatique. (*Ann. de Méd.*, juillet 1933).
- M. VILLARET et P. BLUM. — (*Monde Médical*, 15 septembre 1925, n° 674, p. 697).
- M. VILLARET et R. GUILLEMIN. — L'opothérapie hépatique en dermato-syphiligraphie. (*Journ. des Praticiens*, 19 juillet 1930, p. 470).

2° A l'Etranger.

- AKATSU et NOGUCHI. — The drug fastness of spirochetes to Arsenic, Mercurial and Iodide compounds *in vitro* (*J. Exp. Med.*, t. 25, 349-362, March 1917).
- BUSCHKE et JOSEPH. — Sur le problème de la syphilis thérapeutico-résistante (*Med. Klin. Berlin*, An XXIX, n° 19, 5 mai 1933, p. 630).
- M. GARRIGA. — Le problème étiologique et thérapeutique de l'arséno, bismutho et mercurio-résistance dans la syphilis (*Actas dermosifiliograficas*, avril 1929, n° 7, p. 459).

- E. HOFFMANN et G. ARMUZZI. — Experimentelle Untersuchungen über salvarsanresistente Syphilisspirochaeten (*Deutsche Med. Woch.*, t. 53, 7 janvier 1927, p. 51).
- M. JESSNER. — Ueber salvarsanresistente Lues (*Mediz. Klin.*, t. 19, 24 juin 1923, p. 857-859).
- J. V. KLAUDER. — The experimental production of an arsenic resistant strain of spirochaeta pallida in rabbits (*Arch. of Derm. and Syph.*, t. 9, 466-468, avril 1924).
- F. W. KLOEPPPEL. — Salvarsanresistenter Spirochaetenstamm bei einem Ehepaar (*Münch. Med. Woch.*, t. 73, 12 novembre 1926, p. 1936-1937).
- W. LUTZ. — Syphilis résistant aux arséno-benzènes (*Schweiz. Med. Woch.*, t. 50, 16 septembre 1920, p. 838).
- J. MAY. — Syphilis primaire résistant aux arsenicaux (*Revue Médicale de l'Uruguay*, t. 25, janvier 1923, p. 26-35).
- J. E. MOORE et H. M. ROBINSON. — The question of arsphenaminerésistant Syphilis (*Arch. of Derm. and Syph.*, t. 21, p. 32-39, janvier 1930).
- E. NATHAN. — Ueber salvarsanresistente Syphilis (*Klin. Woch.*, t. 6, 5 novembre 1927, p. 2.417 et 12 novembre 1927, p. 2.194).
- R. NOTHAAS. — Experimentelle Untersuchungen über Salvarsanresistente Lues (*Münch. Med. Woch.*, t. 74, 6 mai 1927, p. 761).
- C. G. SEMON. — A case of salvarsan resistant syphilis (*Brit. J. Vener. Dis.*, t. 6, p. 323, 1930).

- S. SILBERSTEIN. — Zur Frage der salvarsanresistenten Lues (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, t. 147, 1924, p. 116-130).
- E. TARANTELLI. — Considérations cliniques et recherches expérimentales à propos d'un cas de syphilis primaire arséno-résistante (*Arch. ital. di Dermat. sifil. e Vener.*, vol. IV, fasc. II, décembre 1928, p. 166).
- WYLER. — Au sujet de la syphilis résistante au salvarsan, au mercure et au bismuth (*Schweiz. Med. Woch.*, 29 novembre 1930, n° 48, p. 1.133 et 6 décembre 1930, n° 49, p. 1.149).
-

TABLE DES MATIERES

I. — La syphilis agit sur le foie.....	9
II. — Intolérances des sujets aux médications antisyphilitiques	11
III. — Résistance et récidives.....	13
IV. — Thérapeutique des accidents déclanchés par la cure antisyphilitique.....	17
V. — Observations	20
VI. — Conclusions	28
VII. — Bibliographie	30

